

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гринштейна Юрия Исаевича на диссертационную работу Хидировой Людмилы Даудовны «Фибрилляция предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы исследования. Фибрилляция предсердий является наиболее частым нарушением ритма в популяции взрослых кардиологических пациентов. Лечение пациентов с фибрилляцией предсердий трудно подвести под единый стандарт не только потому, что электрическое и морфологическое ремоделирование предсердий при фибрилляции предсердий осуществляется различными путями, но и в связи с частым наложением таковой на различную экстракардиальную коморбидную патологию.

Коморбидная патология является основным трендом XXI века. У подавляющего большинства российских пациентов с фибрилляцией предсердий встречается коморбидная патология, которые накладывает отпечаток как на особенности клинического течения аритмии, так и на эффективность лечения.

Известно, что целью лечения фибрилляции предсердий является уменьшение симптомов аритмии, улучшение качества жизни, профилактика тромбоэмболических событий и сердечной недостаточности. В настоящее время стали обращать внимание на феномен прогрессирования фибрилляции предсердий. Поиск клинических, электрофизиологических, биохимических, генетических маркеров прогрессирования фибрилляции предсердий является чрезвычайно актуальным, для разработки современной стратегии ведения пациентов с данной распространенной в популяции аритмией. Изучение возможностей триггерного влияния экстракардиальной патологии на течение аритмии открывает новые подходы в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий.

В связи с этим представленная на рассмотрение диссертационная работа Хидировой Людмилы Даудовны, посвящённая изучению рисков развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, является весьма актуальной и важной в научном и практическом отношении.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным по объему клиническим материалом (884 человек), тщательно продуманным дизайном исследования. Диссертация оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11- 2011, ее структура отвечает классическим требованиям, написана в традиционном стиле, научным языком, изложена на 270 страницах машинописного текста, Диссертация изложена на 270 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 218 источниками, из которых 155 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 48 таблиц и 39 рисунков.

Цель исследования конкретна, задачи логично следуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, в полной мере аргументированы объективными результатами, полученными в ходе проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации конкретны и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе 30 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационной работе Хидировой Л.Д. полученные данные, несомненно, отражают новизну исследования. Использование современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, корректные подходы к формированию групп и статистической обработке данных позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов. Все положения убедительно документированы таблицами и рисунками. Выводы и практические рекомендации конкретны и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Впервые проведено комплексное изучение частоты возникновения и характера течения фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, гипотиреоз, тиреотоксикоз и абдоминальное ожирение), которое показало, что экстракардиальные коморбидные заболевания при фибрилляции предсердий и

гипертонической болезни необходимо рассматривать как фактор провоцирующий прогрессирование фибрилляции предсердий и влияющий на развитие осложнений.

Благодаря комплексной оценке диастолической дисфункции левого желудочка (размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка, ИММЛЖ, E/A, IVRT, DT) выявлено статистически значимое преобладание второго типа диастолической дисфункции левого желудочка, способствующей развитию и прогрессированию фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

Определена комплексная роль про- и противовоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями и показано, что IL-6 имеет высокое прогностическое значение в оценке риска развития и прогрессирования ФП у больных гипертонической болезнью во всех клинических группах, IL-8 – у больных гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ, а IL-10 – у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом, абдоминальным ожирением.

Впервые выявлена активность неспецифического маркеров ремоделирования - матриксной металлопротеиназы-9, галектина-3 и показана ее прогностическая значимость в развитии фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, ХОБЛ, абдоминальным ожирением.

Впервые проведено комплексное изучение полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25, 174G/C (rs1800795) гена IL6, ассоциированных с развитием фибрилляции предсердий по данным полногеномных исследований. Также определены генотипы риска развития фибрилляции предсердий с целью первичной профилактики у больных с гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Кроме этого определены ассоциации rs1378942 гена CSK с гипергликемией, дислипидемией, артериальным давлением, показателями диастолической дисфункции левого желудочка: E/A, ИММЛЖ, размером левого предсердия и скоростью клубочковой фильтрации; ассоциации rs2200733 хромосомы 4q25 с длительностью (количеством месяцев) синусового ритма, с дислипидемией, уровнями креатинина и фибриногена; ассоциации 174G/C (rs1800795) гена IL6 с уровнями диастолического артериального давления, ХС ЛПВП, креатинина и галектина-3.

Установлена детерминирующая роль rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена IL6 с риском развития фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Выявлено, что низкая приверженность к лечению у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни на фоне экстракардиальных заболеваний не зависела от сопутствующих заболеваний, а была обусловлена сложностью режима лечения, опасением и фактическим появлением побочных эффектов.

На основании результатов клинико-биохимического исследования и генотипирования разработана и апробирована математическая модель персонифицированного алгоритма прогнозирования развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики. На основании полученных данных показана значимость диастолической дисфункции левого желудочка (размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка, ИММЛЖ, E/A, IVRT, DT) в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом, тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением.

Были обнаружены полиморфизм rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25, 174G/C (rs1800795) гена IL-6 и определены ассоциации с рядом показателей, имеющих прогностическую роль в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом, хроническим обструктивным заболеванием легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

Определена прогностическая роль маркеров фиброза и ремоделирования ММП-9 и галектина-3, про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10) у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Показано, что низкая приверженность к назначенной терапии обусловлена полипрагмазией, опасениями пациентов или фактическим появлением побочных эффектов, что должно учитываться в повседневной практике.

На основании результатов исследования разработан и апробирован персонифицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Разработанный Хидировой Л.Д. персонифицированный алгоритм прогноза прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений у больных при

гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением для определения тактики лечения, основанный на совокупности полученных результатов исследования рекомендуется внедрять в ЛПУ для повышения качества медицинской помощи.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Хидировой Л.Д. оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11- 2011, ее структура отвечает классическим требованиям.

Цель исследования конкретна, задачи логично следуют поставленной цели. Количество наблюдений является достаточным для получения статистически значимых результатов. Научные положения, выносимые на защиту, логично сформулированы и отражают суть работы.

Обзор литературы написан последовательно, содержит анализ более двухсот литературных источников и отражает знание автором литературы по изучаемой проблеме.

Глава «Материал и методы исследования» включает дизайн исследования, клиническую характеристику групп с указанием критериев включения и исключения, описание клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов исследования, а также методов статистической обработки данных. Используются современные методы клинического, лабораторного и инструментального обследования, выбор которых соответствует поставленной цели и задачам. Число больных достаточно для выявления искомых закономерностей. Соблюдены этические принципы проведения медицинских исследований. Методы статистической обработки современные и информативные, их выбор соответствует поставленным цели и задачам. Обоснованное число клинических наблюдений, использование признанных методик разработки дизайнов проведения клинических экспериментов, применение научного анализа и синтеза с помощью новейших методов статистической обработки и лидирующего программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в исследовании.

В главе «Результаты» подробно и понятно продемонстрирована вся проведенная автором работа с достаточным количеством иллюстрационного материала.

В «Обсуждении» представлен детальный анализ полученных результатов с последующими выводами. Приведен сравнительный анализ с данными литературы последних лет.

В главе «Заключение» диссертант кратко и достаточно четко отражает сущность работы, дает характеристику выполненных исследований и полученных результатов.

Семь выводов, которые соответствуют количеству задач и следуют из материалов диссертации, логичны, обоснованы и отражают содержание работы. На основании полученных данных представлены четыре практические рекомендации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Результаты исследования доложены на конференциях разного уровня. Автореферат диссертации в полной мере соответствует содержанию работы.

По тексту работы встречаются мелкие недочеты, которые не влияют на общее положительное впечатление от диссертации. Замечаний носящих принципиальный характер к работе нет.

На фоне общего положительного впечатления, возникли некоторые вопросы к соискателю:

1. Относятся ли размер левого предсердия, конечно-диастолический размер левого желудочка, ИММЛЖ к критериям диастолической дисфункции левого желудочка?
2. Насколько правомерно говорить об увеличении риска при отношении шансов меньше 1?
3. По результатам исследования, были выявлены ассоциации некоторых аллелей изучаемых полиморфизмов генов CSK и ИЛ-6 с риском рецидива ФП, однако при разработке персонифицированного алгоритма прогнозирования ФП, полиморфизмы не вошли в значимые предикторы согласно регрессионной модели. Почему на ваш взгляд это случилось?
4. Частота генотипа AA полиморфизма rs1378942 гена CSK в группе больных ГТ не отличалась у лиц с рецидивом и без, хотя в общей группе, как было сказано, этот генотип был расценен, как протективный. Почему на ваш взгляд это происходит?
5. Почему отличаются частоты аллелей представленных полиморфизмов в зависимости от различных сопутствующих заболеваний? Что это – совпадения или предикторы развития различных патологий? Что по данным литературы?
6. Чем, на ваш взгляд, можно объяснить меньшую частоту ре-госпитализаций после электроимпульсной кардиоверсии по сравнению с медикаментозной кардиоверсией?

Заключение. Диссертационная работа Хидировой Людмилы Даудовны «Фибрилляция предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, где на основании новых результатов сформулированы научные и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной и имеющей значение для кардиологии научной задачи - прогнозирования развития и прогрессирования фибрилляции предсердий и ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. В связи с этим диссертационная работа Хидировой Л.Д. удовлетворяет требованиям предъявляемым к докторским диссертациям п. 9 «Положение о присвоении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к защите в диссертационном совете Д 208.062.02 по искомой специальности.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой терапии
Института последипломного образования
доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный медицинский
Университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России

профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, Красноярский край, г. Красноярск, 660022 ул. Партизана Железняка,1 Телефон +7 (391) 264 27 18

e-mail (оппонента) grinstein.vi@mail.ru

Гринштейн Юрий Исаевич

Подпись заведующего кафедрой терапии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Ю.И. Гринштейна
«заверяю»

